

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 841 337 A1

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(43) Date de publication:
13.05.1998 Bulletin 1998/20

(21) Numéro de dépôt: 97402654.4

(22) Date de dépôt: 06.11.1997

(51) Int Cl.⁶: **C07D 491/056**, A61K 31/435,
C07D 319/24, A61K 31/335,
C07D 491/147
// (C07D491/056, 319:00,
221:00),
(C07D491/056, 319:00,
209:00),
(C07D491/147, 319:00, 221:00,
209:00)

(84) Etats contractants désignés:
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**
Etats d'extension désignés:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorité: 08.11.1996 FR 9613653

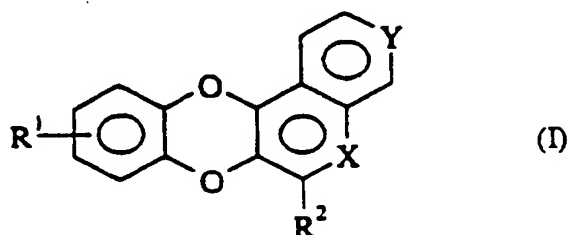
(71) Demandeur: **ADIR ET COMPAGNIE**
92415 Courbevoie Cédex (FR)

(72) Inventeurs:
• **Coudert, Gérard**
45560 Saint Denis En Val (FR)

- **Khatib, Siham, Résidence Aristote 2 app. 2424**
45100 Orleans (FR)
- **Moreau, Pascale**
63000 Clermont Ferrand (FR)
- **Caignard, Daniel-Henri**
78230 Le Pecq (FR)
- **Renard, Pierre**
78000 Versailles (FR)
- **Atassi, Ghanem**
92210 Saint Cloud (FR)
- **Pierre, Alain**
78580 Les Alluets Le Roi (FR)

(54) **Dérivés 7,12-dioxa-benzo [a] anthracéniques substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent**

(57) L'invention concerne les composés de formule générale (I):



dans laquelle R¹, R², X et Y sont tels que définis dans la description, leurs isomères géométriques et /ou optiques, et leurs sels d'addition à un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (I) possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils ont une excellente cytotoxicité *in vitro* non seulement sur des lignées leucémiques mais également sur des lignées de tumeurs solides, ils ont également une action sur le cycle cellulaire et sont actifs *in vivo*, sur un modèle leucémique. Ces propriétés permettent leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents antitumoraux.

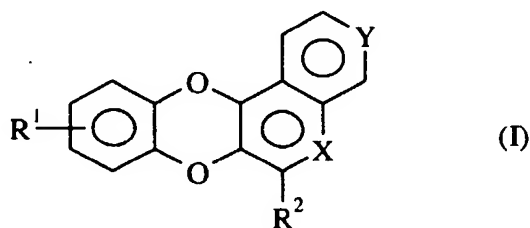
Description

La présente invention concerne de nouveaux dérivés 7,12-dioxa-benzo[a]anthracéniques substitués, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Les composés de la présente invention trouvent une utilisation thérapeutique intéressante grâce à leur activité antitumorale.

Dans la littérature, le composé 7,12-dioxa-9,10-dichloro-benzo[a]anthracène (Biochem. Pharmacol., 1990, 40 (4), pp. 737-741), interagissant avec le récepteur Ah (hydrocarbure Aromatique) du placenta humain, est décrit. Toutefois, aucune activité thérapeutique n'a été rapportée pour ce dérivé.

Les composés de la présente invention trouvent leur originalité à la fois dans leur structure et dans leur utilisation en tant qu'agents antitumoraux.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I):

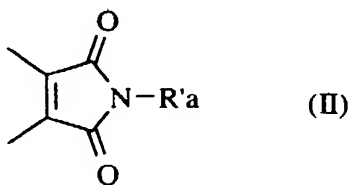


dans laquelle :

R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement de formule O-R, dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, (éventuellement substitué par un groupement aryle ou hétéroaryle)

R² représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, formyle, CF₃SO₃, cyano, alkoxy-carbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy-carbonyl, NR'aR'b dans lequel R'a représente un groupement dialkylaminoalkyle (C₁-C₆) (chaque partie alkyle étant constituée par une chaîne comportant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, identique ou différente indépendamment l'une de l'autre), et R'b représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement BNR'aR'b dans lequel B représente un groupement carbonyl ou méthylène, R'a et R'b ont respectivement la même définition que R'a et R'b ou R'a représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par au moins un groupement hydroxy,

X représente un atome d'azote (éventuellement substitué par un groupement R'c alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), ou un groupement C-R³ dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkoxy-carbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement BNR'aR'b dans lequel B représente un carbonyl ou un groupement méthylène et R'a et R'b ont la même définition que précédemment, ou R² et X, lorsque X représente un groupement C-R³, avec l'atome de carbone qui les porte forment ensemble un cycle de formule (II) :



dans laquelle R'a a la même définition que précédemment,

Y représente un atome d'azote ou un groupement C-R⁴ dans lequel R⁴ représente un atome d'hydrogène, ou un groupement de formule O-R" dans laquelle R" représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement hydroxy), un groupement aryle ou hétéroaryle,

étant entendu que lorsque X représente un atome d'azote et Y un groupement CH, ou lorsque X représente un groupement CH et Y un atome d'azote ou lorsque X et Y représentent simultanément un groupement CH alors R¹ et R²

ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène, étant entendu que le terme aryle désigne un groupement phényle ou naphthyle éventuellement substitué de façon identique ou différente par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou trihalogénométhyle,

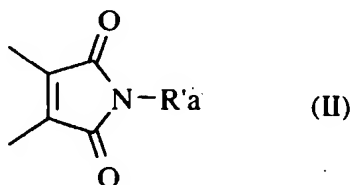
et le terme hétéroaryle désigne un groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi O, S, N éventuellement substitué de façon identique ou différente par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou trihalogénométhyle, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Plus particulièrement, la présente invention concerne :

- les composés de formule (I) dans laquelle R^2 représente un groupement NR^aR^b dans lequel R^a représente un groupement dialkyle (C_1-C_6) -linéaire ou ramifié- aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, chaque partie alkyle étant identique ou différente indépendamment l'une de l'autre, et R^b représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- ou les composés de formule (I) dans laquelle R^2 ou X, lorsque X consiste en un groupement $C-R^3$, représente un groupement BNR^aR^b dans lequel B est tel que défini précédemment, et R^a et R^b correspondant respectivement à R^a et R^b sont tels que définis précédemment,
- ou les composés de formule (I) tels que R^2 et X, lorsque X représente un groupement $C-R^3$, forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle de formule (II):



dans laquelle R^a a la même définition que précédemment, et plus particulièrement les composés de formule (I) tels que R^2 et X, lorsque X représente un groupement $C-R^3$ forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle de formule (II) dans laquelle R^a représente un groupement diméthylaminoéthyle.

La présente invention concerne plus spécifiquement le composé de formule (I) qui est le N2-(7,12-dioxa-3-hydroxybenzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyléthylènediamine, chlorhydrate.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ :

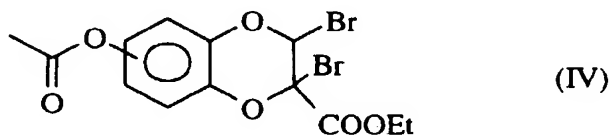
- pour les composés où X représente un atome d'azote ou un groupement CH, le composé de formule (III) :



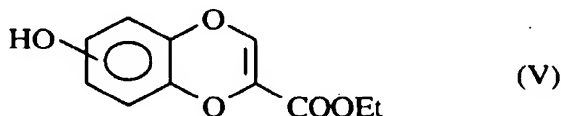
qui est - soit dibromé puis traité à l'acide métachloroperbenzoïque et soumis à l'action du l'iodure de potassium pour obtenir le composé (IIIa) :



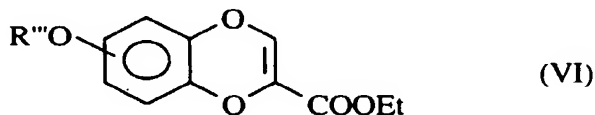
- soit acylé selon une réaction de Friedel Crafts, dibromé puis traité à l'acide métachloroperbenzoïque, pour conduire au composé de formule (IV) :



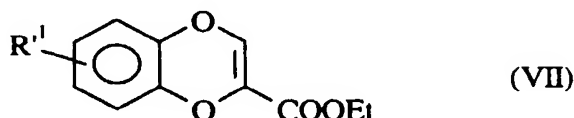
10 qui, soumis à l'action de l'iodure de sodium, puis d'une base telle que l'éthylate de sodium, permet d'obtenir le composé (V):



20 sur lequel on condense les électrophiles de formule R'''-Halogène, dans laquelle R''' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement aryle ou hétéroaryle, pour conduire au composé de formule (VI) :



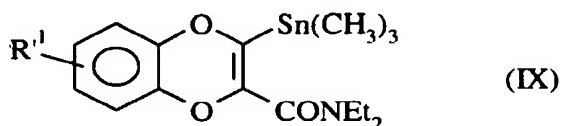
30 dans laquelle R''' a la même définition que précédemment, l'ensemble des composés (IIIa) et (VI) formant le composé de formule (VII) :



40 dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène, un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement aryle ou hétéroaryle, sur lequel on condense, après saponification par l'hydroxyde de sodium aqueux par exemple, la diéthylamine en présence d'un agent de couplage comme le 1,3-diméthylaminopropyl-3-éthylcarbodiimide, pour conduire au composé de formule (VIII):

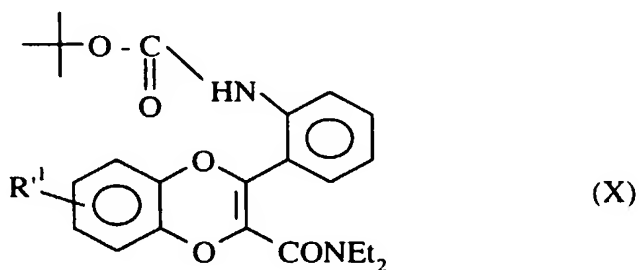


50 dans laquelle R' a la même signification que précédemment, qui est soumis à l'action d'une base forte, puis au chlorure de triméthylétain, pour conduire au composé de formule (IX):

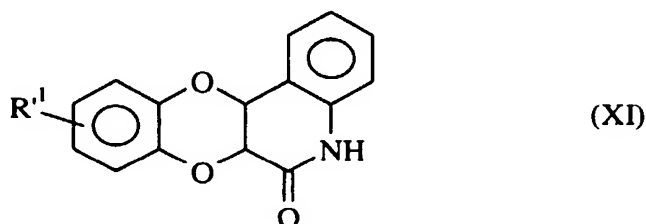


dans laquelle R¹ a la même signification que précédemment,
sur lequel on condense, en présence d'iodure de cuivre et d'un complexe de métal de transition comme le palladium :

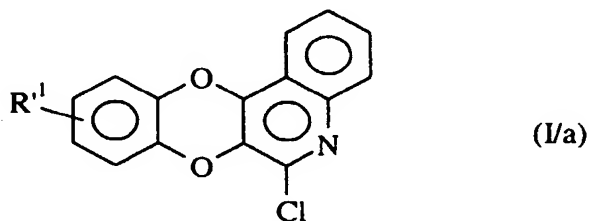
- soit la N-tert-butoxycarbonyl-2-iodoaniline, pour obtenir le composé de formule (X) :



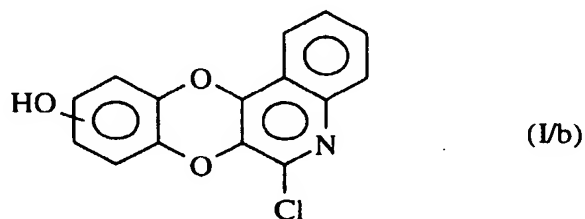
dans laquelle R¹ a la même définition que précédemment,
qui conduit après hydrolyse acide au composé de formule (XI) :



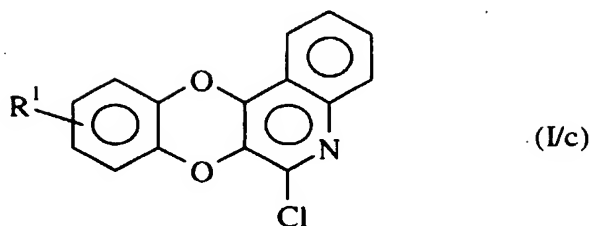
dans laquelle R¹ a la même définition que précédemment,
sur lequel on fait agir POCl₃, pour obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I):



dans laquelle R¹ est défini comme précédemment,
que l'on soumet, dans le cas où R¹ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié à un agent de déalkylation comme le tribromure de bore par exemple, pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I):

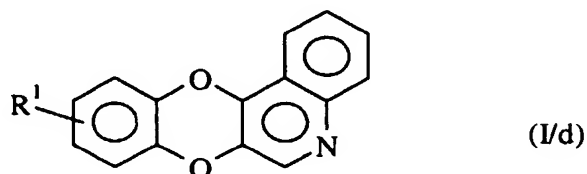


l'ensemble des composés (I/a) et (I/b) formant le composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I):

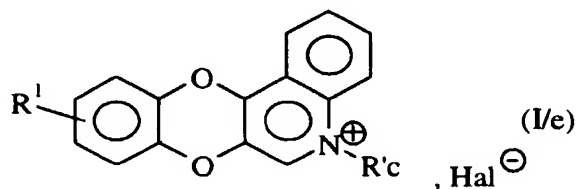


10 dans laquelle R¹ a la même signification que dans la formule (I),
composé de formule (I/c) :

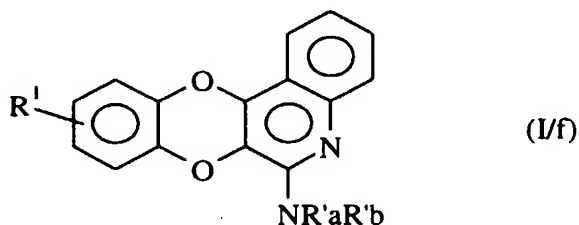
- 15 * que l'on soumet à un agent réducteur comme le zinc, pour conduire au composé de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



25 dans laquelle R¹ a la même signification que précédemment,
sur lequel on effectue une N-alkylation par action d'un agent alkylant comme l'iodure de méthyle pour conduire
au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :

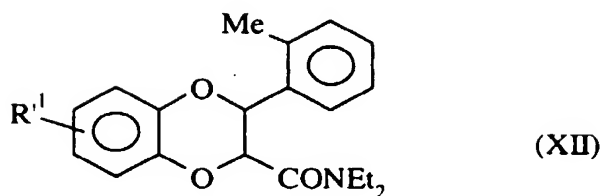


35 dans laquelle R'c représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et Hal un halogène,
* ou, sur lequel on condense les diamines de formule HNR'aR'b où R'a représente un groupement dialkyle (C₁-C₆) -linéaire ou ramifié - aminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, chaque partie alkyle étant identique ou dif-
férente indépendamment l'une de l'autre, et R'b représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle
40 (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :

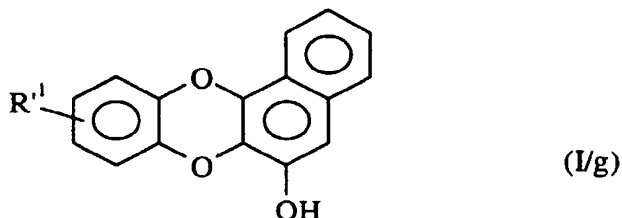


50 dans laquelle R¹, R'a et R'b ont la même signification que précédemment,

- 55 • soit le 2-iodotoluène pour obtenir le composé de formule (XII) :

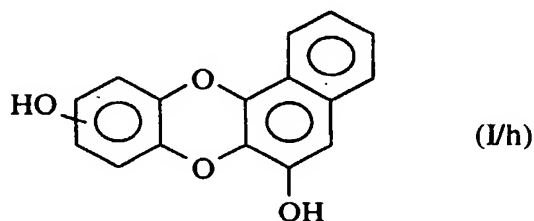


10 dans laquelle R¹ a la même signification que précédemment,
qui conduit, après l'action d'une base forte comme le diisopropylamidure de lithium au composé de formule (I/g),
cas particulier des composés de formule (I):

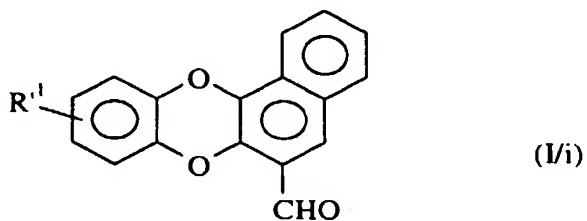


25 dans laquelle R¹ est tel que défini précédemment,
composé de formule (I/g) que l'on soumet :

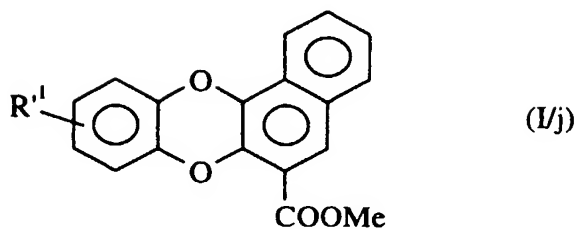
- 30 *
- dans le cas où R¹ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié à un agent de déalkylation comme le tribromure de bore par exemple, pour conduire au composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I):



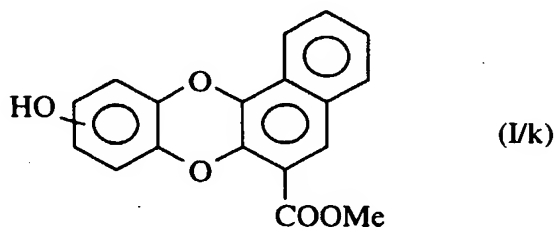
- 40 *
- ou à l'action successive de l'anhydride trifluorométhanesulfonique, d'un cyanure en présence d'un complexe de métal de transition comme le palladium, d'un agent réducteur comme l'hydruure de diisobutyl aluminium, pour obtenir le composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I):



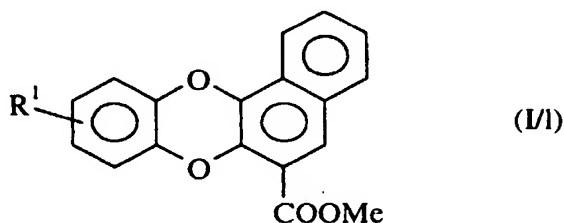
55 dans laquelle R¹ a la même définition que précédemment, qui est oxydé en ester méthylique par l'action d'un agent oxydant comme l'oxyde de manganèse en présence de méthanol, pour conduire au composé de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I):



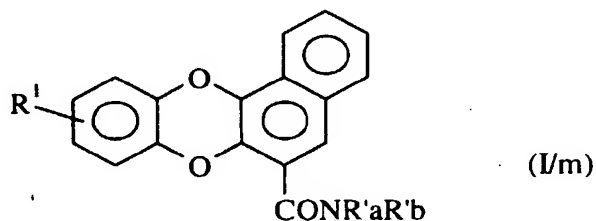
dans laquelle R¹ a la même définition que précédemment, sur lequel on fait agir, dans le cas où R¹ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un agent de déalkylation comme le tribromure de bore, pour conduire au composé de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I):



25 l'ensemble des composés (I/j) et (I/k) formant le composé de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I):

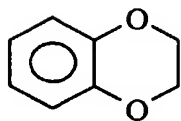


dans laquelle R¹ a la même définition que dans la formule (I), sur lequel on condense les diamines de formule HNR'aR'b où R'a représente un groupement dialkyle (C₁-C₆) -linéaire ou ramifié- aminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, (chaque partie alkyle étant identique ou différente) et R'b représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, pour conduire au composé de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I):



50 dans laquelle R¹, R'a et R'b ont la même signification que précédemment, étant entendu que les composés (I/m) peuvent être obtenus à partir du composé (I/k) soumis aux électrophiles de formule R¹-Halogène où R¹ est tel que défini précédemment, en milieu basique,

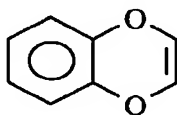
55 - pour les composés où X ne représente pas un atome d'azote, le composé de formule (XIII) :



(XIII)

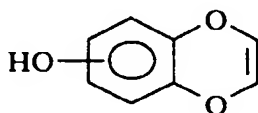
qui est :

- soit dibromé puis traité à l'acide métachloroperbenzoïque et soumis à l'action de l'iodure de potassium pour obtenir le composé (XIIIa) :



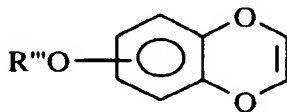
(XIIIa)

- soit acylé selon une réaction de Friedel Crafts, dibromé, traité à l'acide métachloroperbenzoïque, soumis à l'action de l'iodure de sodium puis d'une base pour obtenir le composé (XIV) :



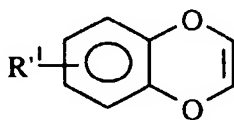
(XIV)

sur lequel on condense les électrophiles de formule R''' -Halogène dans laquelle R''' représente un groupement alkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement aryle ou hétéroaryle, pour conduire au composé de formule (XV) :



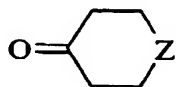
(XV)

dans laquelle R''' a la même définition que précédemment, l'ensemble des composés (XIIIa) et (XV) formant le composé de formule (XVI) :



(XVI)

dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène, un groupement alkoxy (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement aryle ou hétéroaryle, sur lequel on condense, après l'action d'une base forte comme le butyl lithium par exemple, les électrophiles de formule (XVII) :

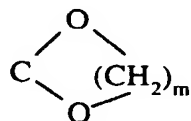


(XVII)

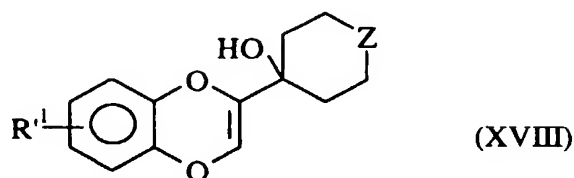
dans laquelle Z représente un groupement NCOOEt ou un groupement



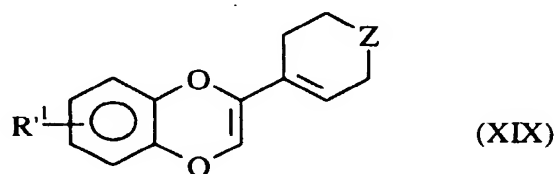
où R⁵ et R⁶ représentent simultanément un atome d'hydrogène ou forment ensemble un cycle



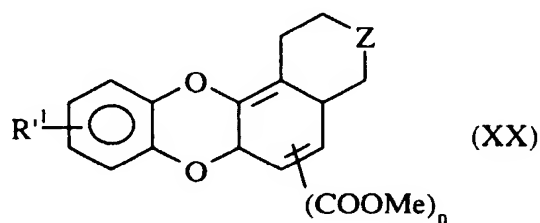
où m vaut 2 ou 3,
pour conduire au composé de formule (XVIII):



dans laquelle R¹ et Z ont la même définition que précédemment, qui est déshydraté en présence de chlorure de mésyle par exemple, pour obtenir le composé de formule (XIX):

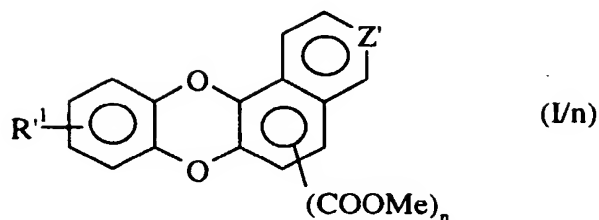


dans laquelle R¹ et Z sont tels que définis précédemment, sur lequel on condense l'acétylène dicarboxylate de méthyle ou le propiolate de méthyle pour obtenir le composé de formule (XX):

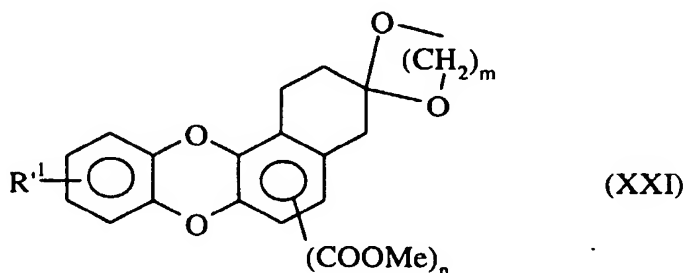


dans laquelle R¹ et Z ont la même signification que précédemment et n vaut 1 ou 2, que l'on soumet à l'action d'un agent oxydant comme l'orthochloranile ou la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone pour conduire

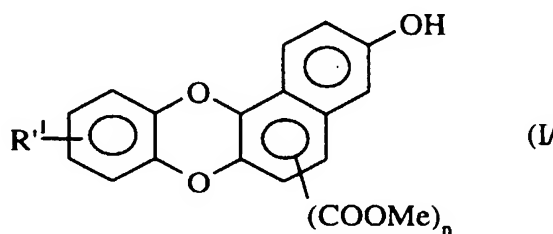
- au composé de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I):



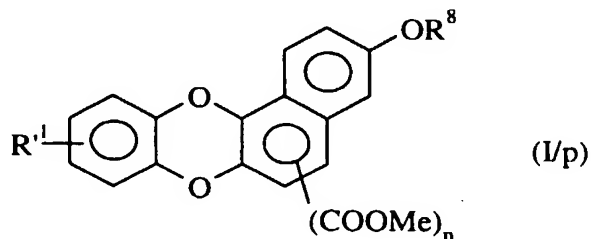
10 dans laquelle R¹ et n ont la même définition que précédemment et Z' représente un atome d'azote ou un groupe-
ment C-R⁷ où R⁷ représente un atome d'hydrogène ou un groupement O-(CH₂)ₘ-OH dans lequel m vaut 2 ou 3,
ou au composé de formule (XXI) :



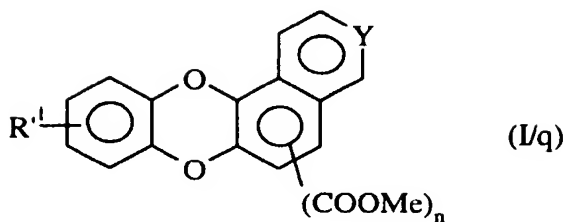
25 dans laquelle R¹, n et m sont tels que définis précédemment, qui est successivement soumis au déblocage de
l'acétal en milieu acide, à la formation d'un éther silylé, à l'oxydation par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoqui-
none, et déblocage de l'éther silylé par un agent fluoré, pour conduire au composé de formule (I/o), cas particulier
des composés de formule (I) :



40 dans laquelle R¹ et n ont la même définition que précédemment, sur lequel on condense divers électrophiles R⁸-
Halogène où R⁸ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un grou-
pement aryle ou hétéroaryle, pour obtenir les composés de formule (I/p), cas particulier des composés de formule (I) :

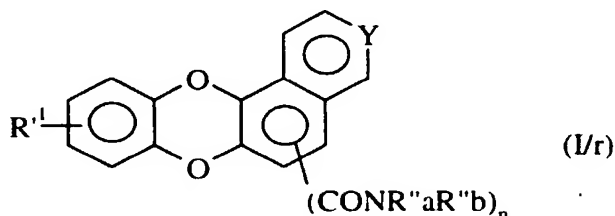


55 dans laquelle R¹, n et R⁸ sont tels que définis précédemment, les composés de formules (I/n), (I/o) et (I/p) formant
l'ensemble des composés de formule (I/q), cas particulier des composés de formule (I) :



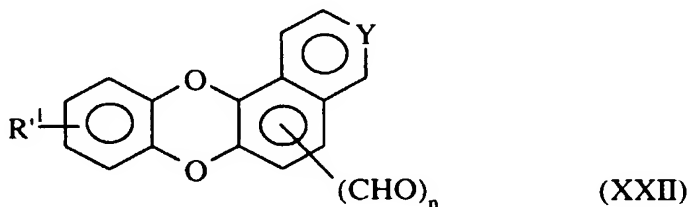
10 dans laquelle R'^1 et n sont tels que définis précédemment et Y a la même définition que dans la formule (I), composé (I/q) sur lequel :

- 15 *
- lorsque n vaut 1 ou 2, on condense les diamines de formule $HNR''aR''b$ dans laquelle $R''a$ représente un groupe-ment dialkyle (C_1-C_6)-linéaire ou ramifié- aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (chaque partie alkyle étant iden-
tifique ou différente indépendamment l'une de l'autre) ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, substitué
par au moins un groupement hydroxy, et $R''b$ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6)
linéaire ou ramifié pour conduire aux composés de formule (I/r), cas particulier des composés de formule (I):



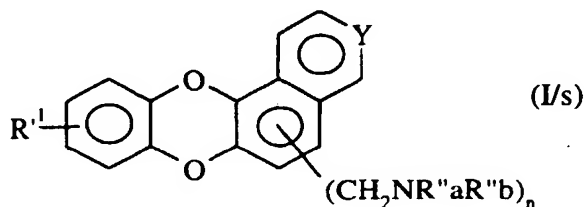
25 dans laquelle R'^1 , $R''a$, $R''b$, n et Y ont la même définition que précédemment,

- 30 *
- ou, lorsque n vaut 1 ou 2, que l'on soumet à des conditions réductrices pour conduire à l'alcool correspondant qui
subit une oxydation en aldéhyde en présence d'oxyde de manganèse pour conduire au composé de formule (XXII):



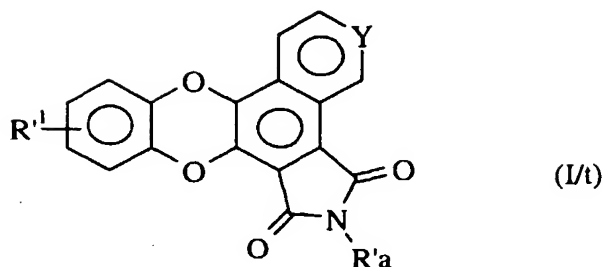
40 dans laquelle R'^1 , Y et n sont tels que définis précédemment,

qui est condensé, en présence de chlorure de zinc et de cyanoborohydrure de sodium,
avec les diamines de formule $HNR''aR''b$ dans laquelle $R''a$ représente un groupement dialkyle (C_1-C_6)-linéaire
ou ramifié- aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, substitué
par au moins un groupement hydroxy, et $R''b$ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6)
linéaire ou ramifié pour conduire aux composés de formule (I/s), cas particulier des composés de formule (I):



55 dans laquelle R'^1 , $R''a$, $R''b$, Y et n ont la même définition que précédemment,

- * ou lorsque n vaut 2 aux composés de formule (I/t), cas particulier des composés de formule (I):



dans laquelle R¹, R'a et Y ont la même définition que précédemment,

les composés (Va-t) formant l'ensemble des composés de l'invention que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères optiques ou géométriques ou salifiés avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de départ utilisés dans le procédé précédemment décrit sont commerciaux ou aisément accessibles à l'homme du métier selon des procédés bien connus dans la littérature comme par exemple ceux décrits par J. Koo, S. Avakian, G.J. Martin, J. Am. Chem. Soc., 77, 1955, p. 5373.

Les composés de formule (I) possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques. Ils ont une excellente cytotoxicité *in vitro* non seulement sur des lignées leucémiques mais également sur des lignées de tumeurs solides, ils ont également une action sur le cycle cellulaire et sont actifs *in vivo*, sur un modèle leucémique. Ces propriétés permettent leur utilisation en thérapeutique en tant qu'agents antitumoraux.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant les produits de formule (I), leurs isomères optiques ou un de leurs sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptables, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les paquets, les gélules, les glossettes, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales.

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature de l'indication thérapeutique et des traitements éventuellement associés et s'échelonne entre 0,1 et 400 mg par jour, en une ou plusieurs administrations.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon. Les produits de départ sont connus ou préparés à partir de modes opératoires connus.

EXEMPLE 1 : 7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracène

Stade A : Acide benzo[1,4]dioxine-2-carboxylique

1 mmole de benzo[1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle est portée à reflux dans 25 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 8 %. Après refroidissement, une solution d'acide chlorhydrique 3N est ajoutée lentement jusqu'à précipitation de l'acide benzodioxinique. Après filtration, le solide est recristallisé dans du benzène.

Point de fusion : 178-180° C

Stade B : Benzo[1,4]-dioxine-2-diéthyl-carboxamide

Sous atmosphère inerte, 15,4 mmoles de diéthylamine, 15,4 mmoles de 1,3-diméthylaminopropyl-3-éthylcarbodiimide et 15,4 mmoles d'hydroxy-benzotriazole sont ajoutées à une solution de 14,04 mmoles d'acide benzo[1,4]dioxine-2-carboxylique dans 25 ml de DMF à 0° C. Le mélange est ramené à température ambiante et laissé agité 18 heures. Après évaporation de la DMF, le résidu est lavé à l'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. L'amide est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle).

Stade C : 3-Triméthylstannyl-benzo[1,4]dioxine-2-diéthylcarboxamide

A -78° C, sous atmosphère inerte, 17,4 mmoles de diisopropylamidure de lithium sont ajoutées à 8,58 mmoles de

benzo[1,4]dioxine-2-diéthylcarboxamide en solution dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre. Après 2 h 30 min de réaction, 21,4 mmoles de chlorure de triméthylétain dissous dans un minimum de tétrahydrofurane sont additionnées goutte à goutte. Le mélange réactionnel est hydrolysé après 3 heures puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le dérivé stannique est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice traité à la triéthylamine.

Point de fusion : 63-65° C

Stade D : 3-[2-(t-Butyloxycarbonyl-amino)phényl]-benzo[1,4]dioxine-2-diéthylcarboxamide

Sous atmosphère inerte, 3,93 mmoles de 3-triméthylstannyl-benzo[1,4]dioxine-2-diéthylcarboxamide et 3,94 mmoles de N-t-butyloxycarbonyl-2-iodoaniline sont dissoutes dans 25 ml de 1,4-dioxane. Le mélange réactionnel est porté à reflux après addition de 5 % de palladium tetrakis (triphénylphosphine) et 5 % d'iodure cuivreux. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. L'amide est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle).

Point de fusion : 147-149° C

Stade E : [5-H]-7,12-Dioxa-5-aza-benzo[a]anthracén-6-one

A 1,2 mmoles de 3-[2-(t-butyloxycarbonyl-amino)phényl]-benzo[1,4]dioxine-2-diéthyl-carboxamide dans 25 ml de 1,4-dioxane sont ajoutés 25 ml d'acide chlorhydrique 6N. Le mélange est chauffé à 70° C pendant 8 heures. Le volume de dioxane est réduit de moitié sous vide avant de filtrer le mélange. Le solide est lavé à l'eau puis séché sous vide en présence de pentoxyde de phosphore.

Point de fusion : > 300° C

Stade F : 6-Chloro-5-aza-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène

Sous atmosphère inerte, la [5H]-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracén-6-one est portée à reflux d'oxychlorure de phosphore pendant 6 heures. Le solvant (oxychlorure de phosphore) est ensuite évaporé sous vide et le mélange brut est chromatographié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : éther pétrole/acétate d'éthyle).

Point de fusion : 136-138° C

Stade G : 7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracène

Sous atmosphère inerte, 1 mmole de 6-chloro-5-aza-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène et 8 mmoles de zinc en poudre sont portées à 50°C dans 5 ml d'acide acétique pendant 8 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué dans du méthanol puis filtré sur célite. Le résidu est concentré sous vide puis lavé avec une solution d'hydrogénocarbonate de sodium saturée puis extrait avec du chloroforme. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le mélange brut est chromatographié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole).

Point de fusion : 127-129° C

EXEMPLE 2 : N2-(7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracén-6-yl)-N1,N1-diméthyléthane-1,2-diamine

Sous atmosphère inerte, le 6-chloro-5-aza-7, 1,2-dioxa-benzo[a]anthracène (composé de l'exemple 1 - Stade F) est porté à reflux de N,N-diméthyléthane- 1,2-diamine pendant 2 heures. La diamine en excès est évaporée sous vide et le brut résiduel est chromatographié par chromatographie éclair sur gel de silice traité à la triéthylamine (éluant : acétate d'éthyle/méthanol).

EXEMPLE 3 : N2-(7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracén-6-yl)-N1,N1-diméthyléthane-1,2-diamine, chlorhydrate

Une solution d'éther saturée en vapeur d'acide chlorhydrique est additionnée à la N2-(7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracén-6-yl)-N1,N1-diméthyléthane-1,2-diamine (composé de l'exemple 2) dissoute dans le minimum de dichlorométhane. Le chlorhydrate correspondant obtenu quantitativement est filtré, lavé à l'éther puis séché sous vide.

Point de fusion : 280-282° C

EXEMPLE 4 : N2-(7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracèn-6-yl)-N1,N1-diéthyléthane-1,2-diamine, chlorhydrate

La diamine est obtenu selon le procédé de l'exemple 2 avec la N,N-diéthyléthane-1,2-diamine et un temps réactionnel de 3 heures et le chlorhydrate est obtenu selon le procédé de l'exemple 3.

Point de fusion : 256-258° C

EXEMPLE 5 : N2-(7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracèn-6-yl)-N1,N1-diméthylpropane-1,2-diamine, chlorhydrate

La diamine est obtenue selon le procédé de l'exemple 2 avec la N,N-diméthyl-propane-1,2-diamine et le chlorhydrate selon l'exemple 3.

Point de fusion : 238-240° C

EXEMPLE 6 : N2-(7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracèn-6-yl)-N1,N1-diéthylpropane-1,2-diamine, chlorhydrate

La diamine est obtenue selon le procédé de l'exemple 2 avec la N,N-diéthyl-propane-1,2-diamine avec un temps réactionnel de 3 heures et le chlorhydrate selon le procédé de l'exemple 3.

Point de fusion : 220-222° C

EXEMPLE 7 : 10-Méthoxy-5-aza-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène

Stade A : 6-Acétyle-benzo[1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle

12,5 g de trichlorure d'aluminium sont additionnés à un mélange de 4,27 g de chlorure d'acétyle et 7,5 g de benzo [1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle dans 150 ml de sulfure de carbone à 0° C. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 14 heures. Après hydrolyse acide avec 50 ml d'acide chlorhydrique (2N) et extraction de la phase aqueuse par le dichlorométhane, la phase organique est lavée par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium. Le produit acylé est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3). *Point de fusion* : 123-125° C

Stade B : 6-Acétyle-2,3-dibromo-benzo[1,4]dioxane-2-carboxylate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, à 0°C, 1,1 ml de brome élémentaire en solution dans 5 ml de tétrachlorure de carbone sont ajoutés goutte à goutte pendant 30 minutes à 5 g de 6-acétyle-benzo[1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle partiellement solubilisés dans 50 ml de tétrachlorure de carbone. Après 4 heures, le milieu réactionnel est concentré sous vide. Le dérivé dibromé est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 8/2).

Huile

Stade C : 6-Acétoxy-2,3-dibromo-benzo[1,4]dioxane-2-carboxylate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 4 g de 6-acétyle-2,3-dibromo-benzo[1,4]dioxane-2-carboxylate d'éthyle sont portés à reflux de dichlorométhane en présence de 5,6 g d'acide métachloroperbenzoïque pendant 72 heures. L'acide chlorbenzoïque formé est éliminé par filtration et le filtrat est lavé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de potassium et une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le mélange brut est chromatographié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3).

Point de fusion : 58-60° C

Stade D : 6-Acétoxy-benzo[1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 6 g de 6-acétoxy-2,3-dibromo-benzo[1,4]dioxane-2-carboxylate d'éthyle en solution dans 100 ml d'acétone sont mélangés à 7,75 g d'iodure de potassium et agités pendant 6 heures. Après évaporation de l'acétone sous pression réduite, le résidu est dilué dans l'éther puis lavé par une solution de thiosulfate de sodium à 20% jusqu'à décoloration du mélange. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. Le composé est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3).

Point de fusion : 86-88° C

Stade E : 6-Hydroxy-benzo[1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 5 g de 6-acétoxy-benzo[1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle en solution dans 75 ml d'éthanol et 3 ml d'éthanolate de sodium (1M) sont agités pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite neutralisé par Dowex (X-8 forme acide) puis filtré et concentré sous vide. Le brut résiduel est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3).

Point de fusion : 179-181° C

Stade F : 6-Méthoxy-benzo[1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle

Sous atmosphère inerte, 2,4 g de 6-hydroxy-benzo[1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle et 540 mg d'hydru de sodium dans 25 ml de diméthylformamide sont agités à 0° C. Après 40 minutes, 0,84 ml de iodométhane sont additionnés goutte à goutte puis le mélange est agité 1 heure à température ambiante. Le solvant est évaporé sous vide, le résidu est dilué dans de l'acétate d'éthyle puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. L'éther méthylique est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3).

Point de fusion : 98-100° C

Le composé de l'exemple 7 est obtenu en reprenant les stades A, B, C, D, E, F et G de l'exemple 1 à partir du 6-méthoxy-benzo[1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle.

Point de fusion : 132-134° C

EXEMPLE 8 : 10-Benzyloxy-5-aza-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène

On utilise la même procédure que pour l'exemple 7 en remplaçant dans le stade F l'iodure de méthyle par du chlorure de benzyle.

EXEMPLE 9 : N2-(10-méthoxy-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracèn-6-yl)-N1,N1-diméthyléthane-1,2-diamine

Le composé de l'exemple 9 est obtenu en reprenant les stades A, B, C, D, E et F de l'exemple 7, puis les stades A, B, C, D, E et F de l'exemple 1 à partir du 6-méthoxy-benzo[1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle et le stade H (exemple 2).

Point de fusion : 148-150° C

EXEMPLE 10 : N2-(10-hydroxy-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracèn-6-yl)-N1,N1-diméthyléthane-1,2-diamine, chlorhydrate**Stade A : 10-Méthoxy-6-chloro-5-aza-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène**

On procède comme pour les stades A, B, C, D, E et F de l'exemple 7 puis A, B, C, D, E et F de l'exemple 1 en prenant comme substrat de départ le 6-méthoxy-benzo[1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle.

Point de fusion : 194-196° C

Stade B : 10-Hydroxy-6-chloro-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracène

Sous atmosphère inerte et à 0° C, 1,22 ml de tribromure de bore sont ajoutés goutte à goutte à 80 mg de 10-méthoxy-7,12-dioxa-6-chloro-5-aza-benzo[a]anthracène en solution dans 3 ml de dichlorométhane. Après 2 heures, le mélange réactionnel est hydrolysé par une solution saturée de carbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le composé déméthylé est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3).

Point de fusion : > 300° C

Stade C : N2-(10-hydroxy-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracèn-6-yl)-N1,N1-diméthyléthane-1,2-diamine, chlorhydrate

On procède comme pour l'exemple 2 pour obtenir la diamine à partir du 10-hydroxy-6-chloro-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracène et le chlorhydrate correspondant est obtenu en procédant comme dans l'exemple 3.

Point de fusion : 273-275° C

EXEMPLE 11 : 6-Hydroxy-10-méthoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène**Stade A : 3-Triméthylstannyl-6-méthoxy-benzo[1,4]dioxine-2-diéthyl carboxamide**

On procède comme pour les stades A, B, C, D, E et F de l'exemple 7 puis les stades A, B et C de l'exemple 1 à partir du 6-méthoxy-benzo[1,4]dioxine-2-carboxylate d'éthyle.

Point de fusion : 58-60° C

Stade B : 3-(2-Tolyl)-6-méthoxy-benzo[1,4]dioxine-2-diéthyl carboxamide

Sous atmosphère inerte, 500 mg de 3-triméthylstannyl-6-méthoxy-benzo[1,4]dioxine-2-diéthyl carboxamide et 0,2 ml de iodotoluène sont portés à reflux de 1,4-dioxane en présence de 122 mg de palladium tétrakis et 22 mg d'iodure cuivreux pendant 3 heures. Le dioxane est ensuite évaporé sous vide et le résidu est lavé à l'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le produit de couplage est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : toluène/acétate d'éthyle : 95/5).

Point de fusion : 60-62° C

Stade C : 6-Hydroxy-10-méthoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène

Sous atmosphère inerte, 1,42 ml de diisopropylamide de lithium sont additionnés goutte à goutte à 0,95 mmoles de 3-(2-tolyl)-6-méthoxy-benzo[1,4]dioxine-2-diéthylcarboxamide en solution dans 7 ml de THF à -78° C. Le mélange réactionnel est maintenu à cette température pendant 2 à 3 heures. La température est ramenée à -10° C avant l'hydrolyse acide (HCl 10 %). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le produit cyclisé est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : toluène/acétate d'éthyle : 95/5).

Point de fusion : 183-185° C

Microanalyse élémentaire :

	C%	H%	O%
calculé	72,85	4,32	22,83
trouvé	72,57	4,61	22,86

EXEMPLE 12 : 6,10-Dihydroxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène

Sous atmosphère inerte, 0,1 ml de tribromure de bore sont additionnés goutte à goutte à 90 mg de 6-hydroxy-10-méthoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène en solution dans 3 ml de dichlorométhane à 0° C. Après 4 heures, le mélange est hydrolysé. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le composé bis hydroxylé est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle).

Point de fusion : 219-221° C

EXEMPLE 13 : 10-Hydroxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-6-(2-diméthylaminoéthyl) carboxamide, chlorhydrate**Stade A : 6-Isopropoxybenzo[1,4]-dioxine-2-carboxylate d'éthyle**

On procède de la même façon que pour les stades A, B, C, D, E et F de l'exemple 7 avec l'iodure d'isopropyle au lieu du iodure de méthyle.

Stade B : 3-Triméthylstannyl-6-isopropoxybenzo[1,4]-dioxine-2-diéthyl carboxamide

On procède comme pour les stades A, B et C de l'exemple 1 à partir du 6-isopropoxybenzo[1,4]-dioxin-2-carboxylate d'éthyle.

Stade C : 6-Hydroxy-10-isopropoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène

On procède comme dans les stades B et C de l'exemple 11.

Stade D : 10-Isopropoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracèn-6-trifluorométhanesulfonique ester

Sous atmosphère inerte, 0,1 ml de pyridine puis 0,45 ml d'anhydride triflique sont ajoutés goutte à goutte à 0°C au 6-hydroxy-10-isopropoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène en solution dans 10 ml de dichlorométhane. Après 1 heure, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution de chlorure d'ammonium saturée. On procède à une extraction avec du dichlorométhane, puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. La purification se fait par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1).

Point de fusion : 98-100° C

Stade E : 6-Cyano-10-isopropoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène

Sous atmosphère inerte, 27 mg de cyanure de zinc et 420 mg de palladium tétrakis sont additionnés successivement au dérivé triflique en solution dans 3 ml de DMF. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à 80°C pendant 30 minutes. Après évaporation de la DMF sous pression réduite, le résidu est lavé avec une solution de carbonate de sodium saturée puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. On procède à une purification par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/5).

Point de fusion : 133-135° C

Stade F : 10-Isopropoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracèn-6-carbaldéhyde

Sous atmosphère inerte, 0,8 ml d'hydruure de diisobutylaluminium sont additionnés goutte à goutte à 170 mg de 6-cyano-10-isopropoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène en solution dans 5 ml de toluène à température ambiante. Après 15 minutes, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique à 5 %. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. L'aldéhyde est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/5).

Point de fusion : 140-142° C

Stade G : 10-Isopropoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracèn-6-carboxy méthylester

Sous atmosphère inerte, 84 mg de cyanure de sodium, 597 mg d'oxyde de manganèse et 82 mg d'acide acétique glacial sont ajoutés à 1410 mg de 10-isopropoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracèn-6-carbaldéhyde en solution dans 5 ml de méthanol anhydre. Le mélange réactionnel est porté à 40°C pendant 6 heures avant d'être filtré. Le filtrat est lavé à l'eau puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. L'ester méthylique est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1).

Point de fusion : 128-130° C

Stade H : 10-Hydroxy- 7,12-dioxa-benzo[a]anthracèn-6-carboxyméthyl ester

Sous atmosphère inerte, 0,04 ml de tribromure de bore sont ajoutés à 50 mg de l'éther isopropylique (stade G) en solution dans 2 ml de dichlorométhane à -10°C. Après 15 minutes, le mélange réactionnel est hydrolysé. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le composé hydroxylé est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3).

Point de fusion : 168-170° C

Stade 1 : 10-Hydroxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracèn-6-(2-diméthylamino-éthyl) carboxamide, chlorhydrate

On procède comme pour les exemples 2 et 3.

Point de fusion : décomposition à partir de 130° C

EXEMPLE 14 : 10-Méthoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracèn-6-(2-diméthylaminoéthyl)carboxamide, chlorhydrateStade A : 10-Méthoxy-6-hydroxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène

On procède comme pour l'exemple 11.

Point de fusion : 183-185° C

Stade B : 10-Méthoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-6-carboxyméthylester

5 On procède selon les stades D, E, F et G de l'exemple 13.

Point de fusion : 108-110° C

Stade C : 10-Méthoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-6-(2-diméthylaminoéthyl)carboxamide, chlorhydrate

10 On procède comme dans les exemples 2 et 3.

Point de fusion : 213-215° C

EXEMPLE 15 : 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5-(2-diméthylamino-éthyl)carboxamide

15 Stade A : Benzo[1,4]dioxine

Sous atmosphère inerte, 57,9 g de N-bromosuccinimide et 30 mg d'aza-iso-butyronitrile sont ajoutés à une solution de 20 g de 1,4-benzodioxane dans 300 ml de tétrachlorure de carbone. Le mélange réactionnel est porté à reflux, à l'aide d'une lampe, pendant 6 heures. Le succinimide formé est éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous vide. Le produit obtenu est dissout dans 250 ml d'acétone et agité pendant 2 heures en présence de 108 g d'iodure de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu vert est mis en solution dans un mélange eau/éther, la phase organique est ensuite lavée par une solution de thiosulfate de sodium à 20 % et séchée sur sulfate de magnésium. La benzodioxine est purifiée par chromatographie sur gel de silice.

25 Stade B : 2-(1-Hydroxy-cyclohexan-1-yl)-benzo[1,4]dioxine

Sous atmosphère inerte, 16,79 ml d'une solution de n-butyllithium 1,6M dans l'hexane sont ajoutés à une solution de 3 g de 1,4-benzodioxine dans 50 ml de THF anhydre à -78°C. Après 1 heure, 30 mmoles de cyclohexanone sont additionnées goutte à goutte. La température est maintenue à -78°C pendant 3 heures 30. Après hydrolyse et neutralisation du milieu réactionnel par une solution d'acide chlorhydrique à 10 %, la phase aqueuse est extraite à l'éther, puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. L'alcool est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle) sous forme d'huile.

35 Stade C : 2-(Cyclohexène-1-yl)-benzo[1,4]dioxine

Sous atmosphère inerte, 14 ml de triéthylamine et 3,85 ml de chlorure de mésyle sont additionnés lentement à une solution de 10 ml de 2-(1-hydroxy-cyclohexan-1-yl)-benzo[1,4]dioxine dans 75 ml de dichlorométhane à 0°C. Le mélange est porté à reflux après 15 minutes pendant 1,5 heures. Après hydrolyse, une extraction au dichlorométhane est réalisée, puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le diène est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3) sous forme d'huile.

Stade D : 1,2,3,4,4a,6a-Hexahydro-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5-carboxylate de méthyle

45 Dans un tube scellé, 500 mg de 2-(cyclohexène-1-yl)-benzo[1,4]dioxine et 1,4 ml de propionate de méthyle sont agités 22 heures 30 minutes à 70°C. Les régioisomères sont séparés par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 98/2).

Point de fusion : 72-74° C

Stade E : 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5-carboxylate de méthyle

50 Sous atmosphère inerte, 370 mg de 1,2,3,4,4a,6a-hexahydro-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5-carboxylate de méthyle en solution dans 10 ml de toluène sont portés à reflux pendant 6 heures en présence de 986 mg de DDQ. Après refroidissement, le mélange réactionnel est lavé avec une solution de soude à 8 %. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. La purification est effectuée par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 95/5).

Point de fusion : 144-146° C

Stade F : 7,12-Dioxa-benzo[a]anthracène-5-(2-diméthylamino-éthyl)carboxamide

On procède comme pour l'exemple 2.

Point de fusion : 198-200° C

EXEMPLE 16 : 7,12-Dioxa-benzo[a]anthracène-6-(2-diméthylamino-éthyl)carboxamide

On procède comme dans l'exemple 15 en choisissant l'autre régioisomère au stade D.

Point de fusion : 139-141° C

EXEMPLE 17 : N2-(7,12-Dioxa-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyléthylènediamine, chlorhydrate

Stade A : 7,12-Dioxa-benzo[a]anthracène-5,6-dicarboxylate de méthyle

On procède selon les stades A, B, C, D et E de l'exemple 15 en utilisant l'acétylène dicarboxylate de méthyle à la place du propiolate de méthyle dans le stade D.

Point de fusion : 182-184° C

Stade B : N2-(7,12-Dioxa-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyl-éthylène diamine

Sous atmosphère inerte, 600 mg de 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5,6-dicarboxylate de méthyle sont portés à 100°C dans 10 ml de N,N-diméthyléthylènediamine pendant 24 heures. Le composé obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/méthanol : 85/15).

Point de fusion : 186-188° C

Stade C : N2-(7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyl-éthylène diamine, chlorhydrate

On procède comme dans l'exemple 3.

Point de fusion : 208-210° C

EXEMPLE 18 : N2-(7,12-Dioxa-3-aza-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyléthylènediamine, chlorhydrate

Stade A : 1,2,4,4a,6a-Pentahydro-7,12-dioxa-3-aza-benzo[a]anthracène-3-carboxylate d'éthyle-5,6-dicarboxylate de méthyle

On procède selon les stades A, B, C et D de l'exemple 15 en remplaçant la cyclohexanone par la N-carbéthoxy pipéridin-4-one dans le stade B et le propiolate de méthyle par l'acétylène dicarboxylate de méthyle dans le stade D.

Stade B : 1,2,4-Trihydro-7,12-dioxa-3-aza-benzo[a]anthracène-3-carboxylate d'éthyle-5,6-dicarboxylate de méthyle

Sous atmosphère inerte, 1,5 g de 1,2,4,4a,6a-pentahydro-7,12-dioxa-3-aza-benzo[a]anthracène-3-carboxylate d'éthyle-5,6-dicarboxylate de méthyle sont dissous dans 25 ml de toluène. La solution est portée à 35°C après addition de 1,196 g d'ortho-chloranil pendant 48 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est lavé avec une solution de soude à 8 %. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous vide. La purification est effectuée par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4).

Point de fusion : 153-155° C

Stade C : 7,12-Dioxa-3-aza-benzo[a]anthracène-5,6-dicarboxylate de méthyle

Sous atmosphère inerte, 1 g de 1,2,4-trihydro-7,12-dioxa-3-aza-benzo[a]anthracène-3-carboxylate d'éthyle-5,6-dicarboxylate de méthyle est porté à reflux dans 25 ml de toluène en présence de 1,574 g d'ortho-chloranil pendant 48 heures. On procède ensuite comme pour le stade B.

Point de fusion : 160-162° C

Stade D : N2-(7,12-Dioxa-3-aza-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyléthylènediamine, chlorhydrate

On procède comme pour les stades B et C de l'exemple 17.

Point de fusion : 278-280° C

EXEMPLE 19 : N2-[7,12-Dioxa-3-(2-hydroxy-éthoxy)-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido]-N1,N1-diméthyléthylènediamine, chlorhydrate

Stade A : 7,12-Dioxa-3-(2-hydroxy-éthoxy)-benzo[a]anthracène-5,6-dicarboxylate de méthyle

On procède comme pour les stades A, B, C, D et E de l'exemple 15 en remplaçant la cyclohexanone par la 1,4-cyclohexane-dione monoéthylène acétal dans le stade B et le propiolate de méthyle par l'acétylène dicarboxylate de méthyle dans le stade D.

Point de fusion : 182-184° C

Stade B : N2-[7,12-Dioxa-3-(2-hydroxy-éthoxy)-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido]-N1,N1-diméthyléthylènediamine, chlorhydrate

On procède comme pour les stades B et C de l'exemple 17.

Point de fusion : 298-300° C

EXEMPLE 20 : N2-(7,12-Dioxa-3-hydroxy-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyléthylènediamine, chlorhydrate

Stade A : 1,2,4-Trihydro-7,12-dioxa-3-(éthylèneacétal)-benzo[a]anthracène-5,6-dicarboxylate de méthyle

On procède comme pour le stade A de l'exemple 19.

Point de fusion : 144-146° C

Stade B : 1,2,4-Trihydro-7,12-dioxa-3-oxo-benzo[a]anthracène-5,6-dicarboxylate de méthyle

Sous atmosphère inerte, 1 g d'acétal est porté à reflux d'acétone en présence de 609 mg d'ester paratoluènesulfonique. Après 72 heures, le solvant est évaporé sous vide et le mélange réactionnel est lavé à l'eau puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. La cétone est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 6/4).

Point de fusion : 190-192° C

Stade C : 1,2-Dihydro-7,12-dioxa-3-(tertbutyldiméthylsilyléther)-benzo[a]anthracène-5,6-dicarboxylate de méthyle

Sous atmosphère inerte, 1 ml de diisopropylamide de lithium et 0,3 ml de tétraméthyléthylènediamine sont additionnés goutte à goutte successivement à 500 mg de cétone (stade B) solubilisée dans 10 ml de tétrahydrofurane et 0,5 ml d'hexaméthylphosphoramide à -78°C. Le mélange est maintenu à -78°C pendant 2 heures avant l'addition de 415 mg de chlorure de diméthyl-tertbutylsilane dissous dans un minimum de tétrahydrofurane. Après 3 heures, le mélange réactionnel est ramené à -10°C puis les produits volatiles sont évaporés sous pression réduite. L'éther silylé est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice traité par la triéthylamine (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle 9/1).

Point de fusion : 98-100° C

Stade D : 7,12-Dioxa-3-(tertbutyldiméthylsilyléther)-benzo[a]anthracène-5,6-dicarboxylate de méthyle

On procède comme pour le stade E de l'exemple 15.

Point de fusion : 68-70° C

Stade E : 3-Hydroxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5,6-dicarboxylate de méthyle

Sous atmosphère inerte, 450 mg d'éther silylé (stade D) sont dissous dans du tétrahydrofurane avant l'addition, à température ambiante, de 1,9 ml de fluorure de tétra-tertbutylammonium. Après 30 minutes, le mélange réactionnel est lavé à l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane, la phase organique séchée sur sulfate de magnésium.

sium et concentrée sous vide. Le composé hydroxylé est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 5/5).

Point de fusion : 198-200° C

5 Stade F : N2-(7,12-Dioxa-3-hydroxy-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyléthylènediamine, chlorhydrate

On procède comme pour les stades B et C de l'exemple 17.

Point de fusion : 298-300° C

10

EXEMPLE 21 : N2-(7,12-Dioxa-3-méthoxy-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyléthylènediamine, chlorhydrate

Stade A : 3-Hydroxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5,6-dicarboxylate de méthyle

15

On procède comme pour les stades A, B, C, D et E de l'exemple 20.

Stade B : 3-Méthoxy-7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5,6-dicarboxylate de méthyle

20

On procède comme dans le stade F de l'exemple 7.

Point de fusion : 170-172° C

Stade C : N2-(7,12-Dioxa-3-méthoxy-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyléthylènediamine, chlorhydrate

25

On procède comme pour les stades B et C de l'exemple 17.

Point de fusion : 258-260° C

EXEMPLE 22 : N2-(7,12-Dioxa-3-benzyloxy-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyléthylènediamine, chlorhydrate

30

On procède comme pour l'exemple 21 en remplaçant le stade F de l'exemple 7 par la procédure de l'exemple 8.

EXEMPLE 23 : 7,12-Dioxa-3-hydroxy-benzo[a]anthracène-5,6-(2-diméthyl-aminoéthyl)carboxamide, chlorhydrate

35

On procède comme pour l'exemple 20.

Point de fusion : décomposition à 160° C

EXEMPLE 24 : 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-6-(1,3-dihydroxy-3-méthylpropyl)carboxamide

40

Stade A : 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-6-carboxylate de méthyle

On procède comme dans l'exemple 15 jusqu'au stade E en choisissant l'autre régioisomère au stade D.

45 Stade B : 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-6-(1,3-dihydroxy-3-méthylpropyl)carboxamide

Sous atmosphère inerte, 70 mg de 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-6-carboxylate de méthyle dissous dans 3 ml de tétrahydrofurane sont portés au reflux en présence de 251 mg de 2-méthyl-2-amino-propane-1,3-diol, pendant 76 heures. Le composé est purifié par chromatographie sur gel de silice neutralisé par de la triéthylamine (éluant : acétate d'éthyle/méthanol : 9/1).

50

Point de fusion : 136-138° C

EXEMPLE 25 : 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5-(2-diméthylamino-éthyl)méthylamine, chlorhydrate

55 Stade A : 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5-carboxylate de méthyle

On procède comme pour les stades A, B, C, D, E et F de l'exemple 15.

Stade B : 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5-yl-méthanol

Sous atmosphère inerte, 72 mg d'hydruure de lithium-aluminium et 170 mg du composé du stade A dissous dans 5 ml de tétrahydrofurane, sont agités à température ambiante pendant 45 minutes. Le mélange réactionnel est alors hydrolysé, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le composé est purifié par chromatographie éclair sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 7/3).

Point de fusion : 189-191 °C

Stade C : 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5-carbaldéhyde

130 mg d'alcool et 642 mg d'oxyde de manganèse, dissous dans 10 ml de dichlorométhane, sont agités 3 heures à température ambiante, puis la solution est filtrée. Le filtrat est concentré sous vide et purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle : 9/1).

Point de fusion : 133-135 °C

Stade D : 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5-(2-diméthylamino-éthyl)méthylamine

Sous atmosphère inerte, 34 mg de chlorure de zinc et 32 mg de cyanoborohydruure de sodium dissous dans 1 ml de méthanol sont additionnés à une solution, dans 5 ml de méthanol, de 130 mg d'aldéhyde et de 0,22 ml de diméthyléthylène diamine. Après 6 heures à 35 °C, le méthanol est évaporé. Le résidu est repris dans le dichlorométhane, et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide. Le composé est purifié par chromatographie sur gel de silice traité par de la triéthylamine (éluant : acétate d'éthyle/méthanol : 9/1).

Stade E : 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-5-(2-diméthylamino-éthyl) méthylamine, chlorhydrate

On procède comme dans l'exemple 3.

Point de fusion : 254-256 °C

EXEMPLE 26 : 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-6-(1,3-dihydroxy-3-méthylpropyl)méthylamine

On procède comme pour les stades A, B, C, D et E de l'exemple 15 pour obtenir le 7,12-dioxa-benzo[a]anthracène-6-carboxylate de méthyle que l'on traite selon les procédés des stades B, C et D de l'exemple 25 en utilisant comme amine dans l'étape D, la 2-méthyl-2-amino-propane-1,3-diol.

Point de fusion : 148-150 °C.

EXEMPLE 27 : Iodure de 7,12-dioxa-5-aza-5-méthyl-benzo[a]anthracène

On procède comme dans l'exemple 1 des stades A, B, C, D, E, F et G et l'on traite les 140 mg de 7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracène par 1,85 ml d'iodure de méthyle. Après 12 heures à température ambiante à l'abri de la lumière, le produit précipité est isolé par filtration.

Point de fusion : 263-265 °C.

EXEMPLE 28 : N2-(8-méthoxy-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracène-6-yl)-N1, N1-diméthyléthane-1,2-diamine, chlorhydrate

On procède comme pour les stades A, B, C, D, E et F de l'exemple 7 puis A, B, C, D, E et F de l'exemple 1 en prenant comme substrat de départ le 8-méthoxy-benzo[1,4]-dioxine-2-carboxylate d'éthyle pour conduire au dérivé chloré en position 6 correspondant que l'on traite selon la procédure de l'exemple 2 pour obtenir la diamine, et le chlorhydrate correspondant est obtenu en procédant comme dans l'exemple 3.

Point de fusion : 256-258 °C

EXEMPLE 29 : N2-(8-hydroxy-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracène-6-yl)-N1,N1-diméthyléthane-1,2-diamine, chlorhydrate

On procède comme pour les stades A, B et C de l'exemple 10 en prenant comme substrat de départ pour le stade A le 8-méthoxy-benzo[1,4]-dioxine-2-carboxylate d'éthyle.

Point de fusion : 286-288 °C

EXEMPLE 30 : N2-(11-méthoxy-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracène-6-yl)-N1, N1-diméthyléthane-1,2-diamine, chlorhydrate

On procède comme dans l'exemple 28 en prenant comme substrat de départ le 5-méthoxybenzo[1,4]-dioxine-2-carboxylate d'éthyle.

Point de fusion : 271-273 °C

EXEMPLE 31 : N2-[11-hydroxy-7,12-dioxa-5-aza-benzo[a]anthracène-6-yl)-N1,N1-méthyléthane-1,2-diamine, chlorhydrate

On procède comme dans l'exemple 29 en prenant comme substrat de départ le 5-méthoxybenzo[1,4]-dioxine-2-carboxylate d'éthyle.

Point de fusion : 265-267 °C

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Les exemples suivants permettent de mettre en évidence les propriétés cytotoxiques des composés de l'invention, leur action sur le cycle cellulaire et *in vivo* sur un modèle leucémique.

EXEMPLE A : Cytotoxicité des composés

Trois lignées cellulaires ont été utilisées :

- 1 leucémie murine, L1210,
- 1 carcinome épidermoïde humain, KB-3-1,
- 1 carcinome pulmonaire humain, non à petites cellules, A549.

Les cellules sont cultivées dans du milieu de culture RPMI 1640 complet contenant 10 % de sérum de veau foetal, 2 mM de glutamine, 50 unités/ml de pénicilline, 50 µg/ml de streptomycine et 10 mM d'Hépès.

Les cellules sont réparties dans des microplaques et exposées aux composés cytotoxiques. Elles sont ensuite incubées pendant 2 jours (L1210) et 4 jours (A549, KB-3-1). Le nombre de cellules viables est ensuite quantifié par un essai colorimétrique, le Minoculture Tetrazolium Assay (Carmichael J., De Graff W. G., Gazdar A.F., Minna J.D. and Mitchell J.R., Evaluation of a tetrazolium-based semi-automated colorimetric assay : assessment of chemosensitivity testing, Cancer Res., 47, 936-942, 1987). Les résultats sont exprimés en IC₅₀, concentration en cytotoxique qui inhibe à 50 % la prolifération des cellules traitées.

Les résultats obtenus montrent une bonne cytotoxicité générale sur la lignée L1210 avec des IC₅₀ comprises entre 0,2 et 1 µM. Par ailleurs des propriétés cytotoxiques vis-à-vis de tumeurs solides comme la lignée KB-3-1 et la lignée A549 ont pu être mises en évidence.

EXEMPLE B : Action sur le cycle cellulaire

Les cellules L1210 sont incubées pendant 21 heures à 37°C en présence de différentes concentrations en produits testés. Les cellules sont ensuite fixées par de l'éthanol à 70 % (V/V), lavées 2 fois dans du PBS et incubées 30 minutes à 20°C dans du PBS contenant 100 µg/ml de RNase et 50 µg/ml de iodure de propidium. Le pourcentage en phase G2+M est calculé et les résultats sont exprimés suivant une classification déterminée en fonction du pourcentage des cellules accumulées en phase G2+M après 21 heures par rapport au témoin (témoin : 20 %). Les composés de l'invention montrent une accumulation à plus de 70 % des cellules en phase G2+M après 21 heures pour des concentrations en produits allant de 0,5 à 50 µM.

EXEMPLE C : Activité *in vivo* : activité antitumorale sur la leucémie P388

La lignée P388 (leucémie murine) a été fournie par le National Cancer Institute (Frederick, USA). Les cellules tumorales (10⁶ cellules) ont été inoculées au jour 0 dans la cavité péritonéale de souris BDF1 femelles (Iffcr-Credo, France) pesant de 18 à 20 g (groupes de 8 à 10 animaux). Les produits ont été administrés au jour 1 aux doses indiquées par voie intrapéritonéale. L'activité antitumorale est exprimée en pourcentage de T/C :

$$\% \text{ T/C} = \frac{\text{Temps de survie médian des animaux traités}}{\text{Temps de survie médian des animaux contrôles}} \times 100$$

Les résultats obtenus montrent une excellente activité *in vivo* sur le modèle leucémique P388 avec par exemple un T/C de 196 % pour une dose de 50 mg/kg, ainsi qu'une faible cytotoxicité des composés témoin d'un excellent index thérapeutique.

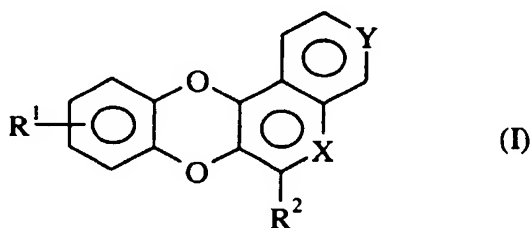
EXEMPLE D : Comprimés dosés à 10 mg de N2-(7,12-dioxa-3-hydroxybenzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyléthylènediamine, chlorhydrate (Exemple 20)

Formule de préparation pour 1000 comprimés :

N2-(7,12-dioxa-3-hydroxy-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyléthylènediamine	10 g
Amidon de blé	15 g
Amidon de maïs	15 g
Lactose	65 g
Stéarate de Mg	2 g
Silice	1 g
Hydroxypropylcellulose	2 g

Revendications

1. Composés de formule (I):

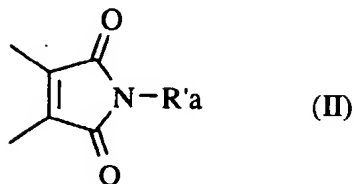


dans laquelle :

R¹ représente un atome d'hydrogène ou un groupement de formule O-R, dans lequel R représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement aryle ou hétéroaryle,

R² représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, formyle, CF₃SO₃, cyano, alkoxy-carbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy-carbonyl, NR'aR'b dans lequel R'a représente un groupement dialkylaminoalkyle (C₁-C₆) (chaque partie alkyle étant constituée par une chaîne comportant de 1 à 6 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, identique ou différente indépendamment l'une de l'autre), et R'b représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement BNR"aR"b dans lequel B représente un groupement carbonyle ou méthylène, R"a et R"b ont respectivement la même définition que R'a et R'b ou R"a représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié substitué par au moins un groupement hydroxy,

X représente un atome d'azote (éventuellement substitué par un groupement R'c alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), ou un groupement C-R³ dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkoxy-carbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement BNR"aR"b dans lequel B représente un carbonyle ou un groupement méthylène et R"a et R"b ont la même définition que précédemment, ou R² et X, lorsque X représente un groupement C-R³, avec l'atome de carbone qui les porte forment ensemble un cycle de formule (II):



10 dans laquelle R'a a la même définition que précédemment,

15 Y représente un atome d'azote ou un groupement C-R⁴ dans lequel R⁴ représente un atome d'hydrogène, ou un groupement de formule O-R" dans laquelle R" représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement hydroxy), un groupement aryle ou hétéroaryle,

étant entendu que lorsque X représente un atome d'azote et Y un groupement CH, ou lorsque X représente un groupement CH et Y un atome d'azote ou lorsque X et Y représentent simultanément un groupement CH alors R' et R² ne peuvent représenter simultanément un atome d'hydrogène,

20 étant entendu que le terme aryle désigne un groupement phényle ou naphthyle éventuellement substitué de façon identique ou différente par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou trihalogénométhyle,

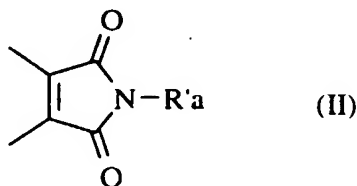
25 et le terme hétéroaryle désigne un groupement aromatique mono ou bicyclique contenant 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi O, S, N éventuellement substitué de façon identique ou différente par un ou plusieurs atomes d'halogène ou groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou trihalogénométhyle, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

30 2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R² représente un groupement NR'aR'b dans lequel R'a représente un groupement dialkyle (C₁-C₆)-linéaire ou ramifié- aminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, chaque partie alkyle étant identique ou différente indépendamment l'une de l'autre, et R'b représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

35 3. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R² représente un groupement BNR"aR"b dans lequel B représente un carbonyle ou un groupement méthylène, R"a représente un groupement dialkyle (C₁-C₆)-linéaire ou ramifié- aminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, chaque partie alkyle étant identique ou différente indépendamment l'une de l'autre, et R"b représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

40 4. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels X représente un groupement C-R³ dans lequel R³ représente un groupement BNR"aR"b dans lequel B représente un carbonyle ou un groupement méthylène, R"a représente un groupement dialkyle (C₁-C₆)-linéaire ou ramifié- aminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, chaque partie alkyle étant identique ou différente indépendamment l'une de l'autre, et R"b représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

45 5. Composés de formule (I) selon la revendication 1 pour lesquels R² et X, lorsque X représente un groupement C-R³, forment ensemble avec l'atome de carbone qui les porte un cycle de formule (II):



dans laquelle R'a représente un groupement dialkyle (C₁-C₆) -linéaire ou ramifié- aminoalkyle (C₁-C₆), linéaire ou ramifié, chaque partie alkyle étant identique ou différente indépendamment l'une de l'autre, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

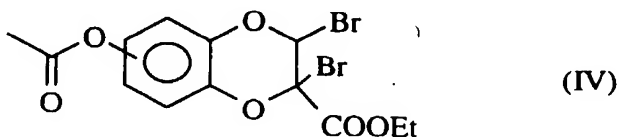
- 5 6. Composés de formule (I) selon la revendication 5 pour lesquels R'a représente un groupement diméthylaminoéthyle, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.
- 10 7. Composé selon la revendication 1 qui est le N2-(7,12-dioxa-3-hydroxy-benzo[a]anthracène-5,6-maléimido)-N1,N1-diméthyléthylènediamine, chlorhydrate et ses sels d'addition à une base ou à un acide pharmaceutiquement acceptable.
8. Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on utilise comme produit de départ :
- 15 - pour les composés où X représente un atome d'azote ou un groupement CH, le composé de formule (III) :



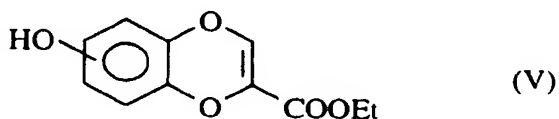
qui est - soit dibromé puis traité à l'acide métachloroperbenzoïque et soumis à l'action du l'iodure de potassium pour obtenir le composé (IIIa) :



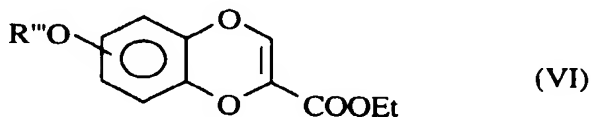
- soit acylé selon une réaction de Friedel Crafts, dibromé puis traité à l'acide métachloroperbenzoïque, pour conduire au composé de formule (IV) :



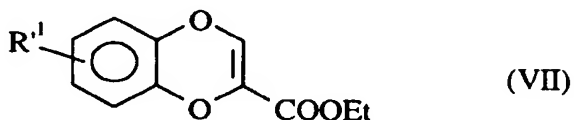
qui, soumis à l'action de l'iodure de sodium, puis d'une base telle que l'éthylate de sodium, permet d'obtenir le composé (V) :



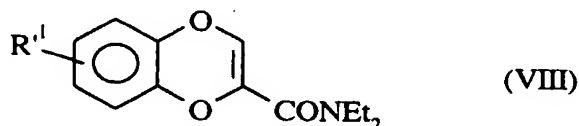
sur lequel on condense les électrophiles de formule R''-Halogène, dans laquelle R'' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement aryle ou hétéroaryle, pour conduire au composé de formule (VI) :



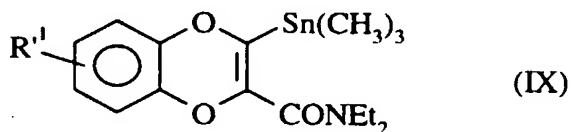
dans laquelle R¹ a la même définition que précédemment,
l'ensemble des composés (IIIa) et (VI) formant le composé de formule (VII) :



10 dans laquelle R¹ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement aryle ou hétéroaryle,
sur lequel on condense, après saponification par l'hydroxyde de sodium aqueux par exemple, la diéthylamine en
15 présence d'un agent de couplage comme le 1,3-diméthylaminopropyl-3-éthylcarbodiimide, pour conduire au composé de formule (VIII):

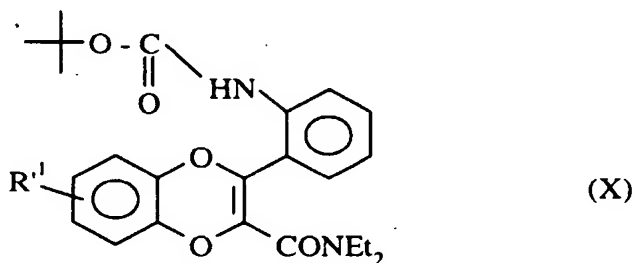


25 dans laquelle R¹ a la même signification que précédemment,
qui est soumis à l'action d'une base forte, puis au chlorure de triméthylétain, pour conduire au composé de formule (IX) :



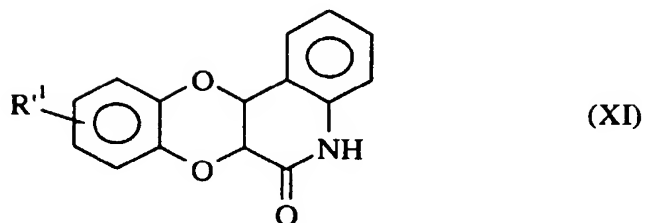
35 dans laquelle R¹ a la même signification que précédemment,
sur lequel on condense, en présence d'iodure de cuivre et d'un complexe de métal de transition comme le palladium :

- soit la N-tert-butoxycarbonyl-2-iodoaniline, pour obtenir le composé de formule (X) :

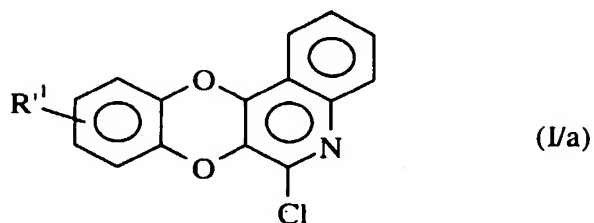


50 dans laquelle R¹ a la même définition que précédemment,
qui conduit après hydrolyse acide au composé de formule (XI) :

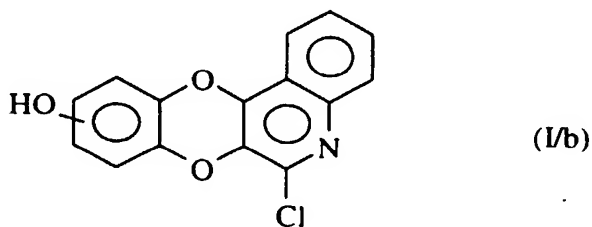
55



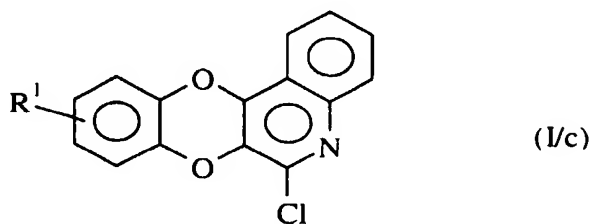
10 dans laquelle R¹ a la même définition que précédemment,
sur lequel on fait agir POCl₃, pour obtenir le composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I):



25 dans laquelle R¹ est défini comme précédemment,
que l'on soumet, dans le cas où R¹ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié à un agent de déalkylation comme le tribromure de bore par exemple, pour conduire au composé de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I):

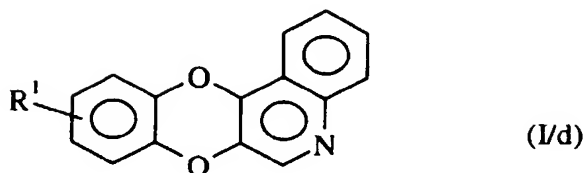


35 l'ensemble des composés (I/a) et (I/b) formant le composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I):

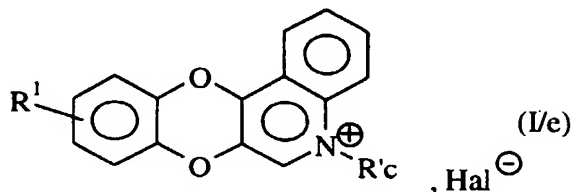


45 dans laquelle R¹ a la même signification que dans la formule (I),
composé de formule (I/c):

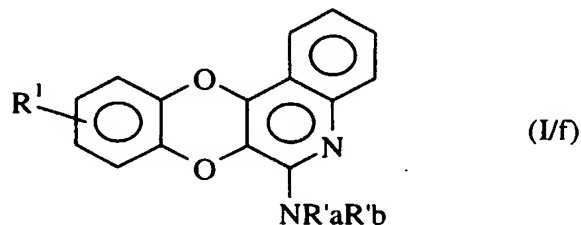
50 * que l'on soumet à un agent réducteur comme le zinc, pour conduire au composé de formule (I/d), cas
particulier des composés de formule (I):



10 dans laquelle R¹ a la même signification que précédemment, sur lequel on effectue une N-alkylation par action d'un agent alkylant comme l'iodure de méthyle pour conduire au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I):

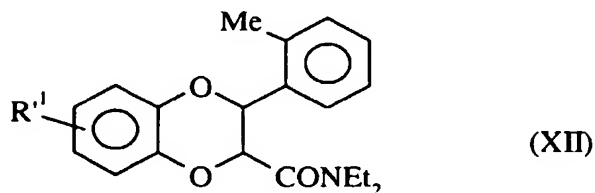


20 dans laquelle R'c représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et Hal un halogène, ou, sur lequel on condense les diamines de formule HNR'aR'b où R'a représente un groupement dialkyle (C₁-C₆) -linéaire ou ramifié - aminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, chaque partie alkyle étant identique ou différente indépendamment l'une de l'autre, et R'b représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, pour conduire au composé de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I):

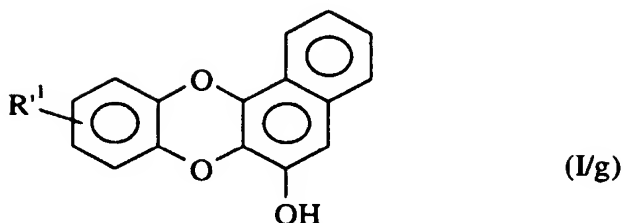


35 dans laquelle R¹, R'a et R'b ont la même signification que précédemment,

- 40 • soit le 2-iodotoluène pour obtenir le composé de formule (XII):

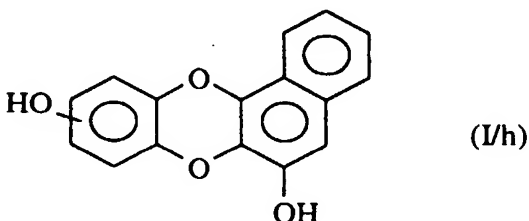


50 dans laquelle R¹ a la même signification que précédemment, qui conduit, après l'action d'une base forte comme le diisopropylamidure de lithium au composé de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I):

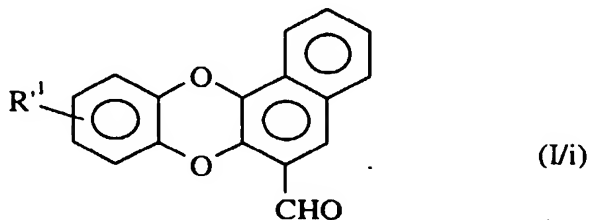


10 dans laquelle R'1 est tel que défini précédemment,
composé de formule (I/g) que l'on soumet :

- 15 *
- dans le cas où R'1 représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié à un agent de déalkylation comme le tribromure de bore par exemple, pour conduire au composé de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I):

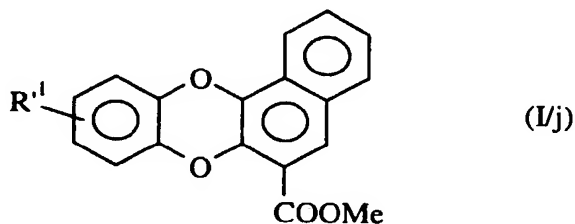


- 25 *
- ou à l'action successive de l'anhydride trifluorométhanesulfonique, d'un cyanure en présence d'un complexe de métal de transition comme le palladium, d'un agent réducteur comme l'hydruure de diisobutyl aluminium, pour obtenir le composé de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I):



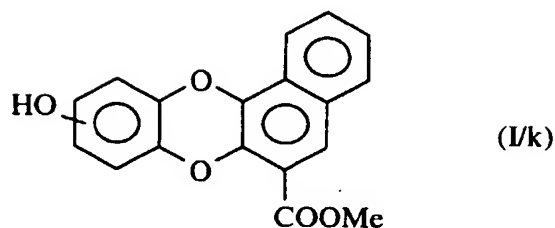
35

40 dans laquelle R'1 a la même définition que précédemment, qui est oxydé en ester méthylique par l'action d'un agent oxydant comme l'oxyde de manganèse en présence de méthanol, pour conduire au composé de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I):

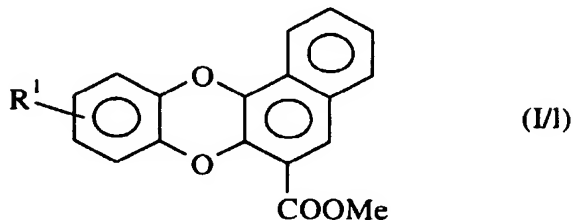


50

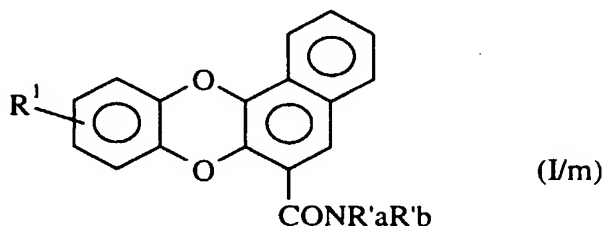
55 dans laquelle R'1 a la même définition que précédemment, sur lequel on fait agir, dans le cas où R'1 représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un agent de déalkylation comme le tribromure de bore, pour conduire au composé de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I):



10 l'ensemble des composés (I/j) et (I/k) formant le composé de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I):

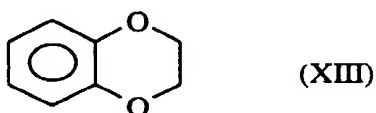


25 dans laquelle R¹ a la même définition que dans la formule (I), sur lequel on condense les diamines de formule HNR'aR'b où R'a représente un groupement dialkyle (C₁-C₆) -linéaire ou ramifié- aminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, (chaque partie alkyle étant identique ou différente) et R'b représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, pour conduire au composé de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I):



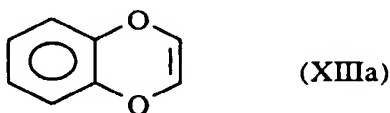
40 dans laquelle R¹, R'a et R'b ont la même signification que précédemment, étant entendu que les composés (I/m) peuvent être obtenus à partir du composé (I/k) soumis aux électrophiles de formule R¹-Halogène où R¹ est tel que défini précédemment, en milieu basique,

- pour les composés où X ne représente pas un atome d'azote, le composé de formule (XIII) :

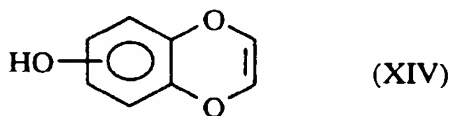


50 qui est :

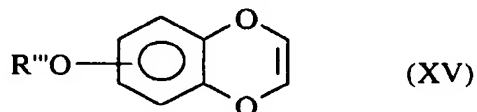
- soit dibromé puis traité à l'acide métachloroperbenzoïque et soumis à l'action de l'iodure de potassium pour obtenir le composé (XIIIa) :



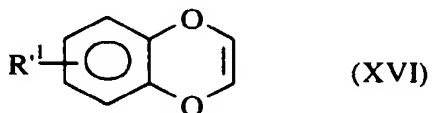
- soit acylé selon une réaction de Friedel Crafts, dibromé, traité à l'acide métachloroperbenzoïque, soumis à l'action de l'iodure de sodium puis d'une base pour obtenir le composé (XIV):



10 sur lequel on condense les électrophiles de formule R'''-Halogène dans laquelle R''' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement aryle ou hétéroaryle, pour conduire au composé de formule (XV):



20 dans laquelle R''' a la même définition que précédemment, l'ensemble des composés (XIIIa) et (XV) formant le composé de formule (XVI):



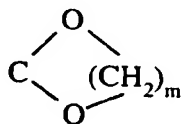
30 dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène, un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement aryle ou hétéroaryle, sur lequel on condense, après l'action d'une base forte comme le butyl lithium par exemple, les électrophiles de formule (XVII):



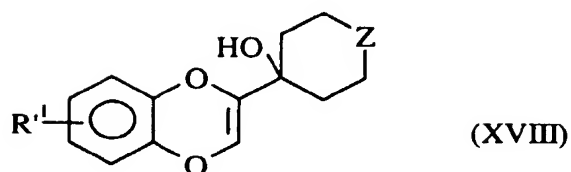
40 dans laquelle Z représente un groupement NCOOEt ou un groupement



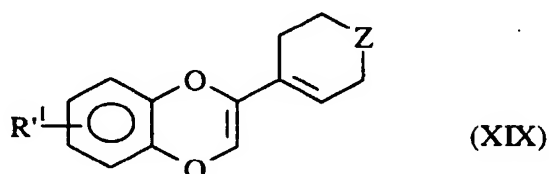
où R⁵ et R⁶ représentent simultanément un atome d'hydrogène ou forment ensemble un cycle



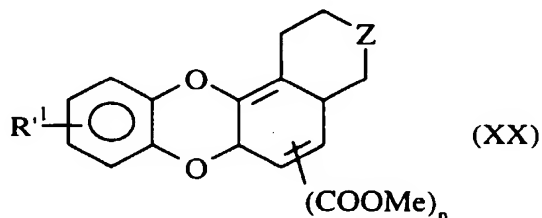
55 où m vaut 2 ou 3, pour conduire au composé de formule (XVIII):



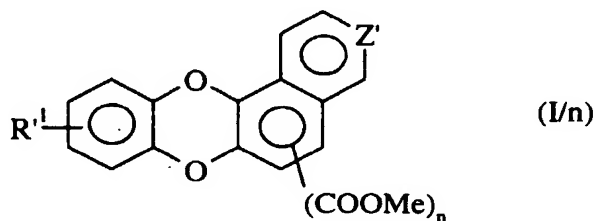
10 dans laquelle R¹ et Z ont la même définition que précédemment, qui est déshydraté en présence de chlorure de méthyle par exemple, pour obtenir le composé de formule (XIX):



20 dans laquelle R¹ et Z sont tels que définis précédemment, sur lequel on condense l'acétylène dicarboxylate de méthyle ou le propiolate de méthyle pour obtenir le composé de formule (XX):

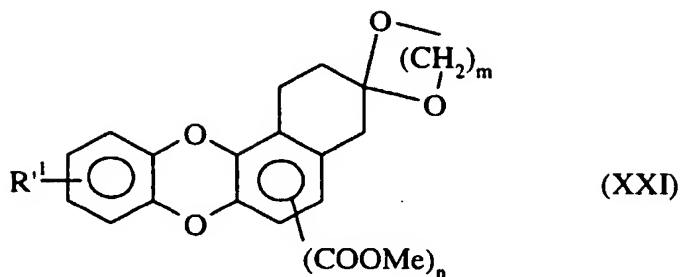


30 dans laquelle R¹ et Z ont la même signification que précédemment et n vaut 1 ou 2, que l'on soumet à l'action d'un agent oxydant comme l'orthochloranile ou la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone pour conduire au composé de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I):

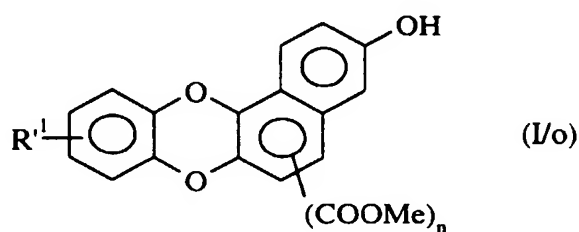


40 dans laquelle R¹ et n ont la même définition que précédemment et Z' représente un atome d'azote ou un groupement C-R⁷ où R⁷ représente un atome d'hydrogène ou un groupement O-(CH₂)ₘ-OH dans lequel m vaut 2 ou 3,

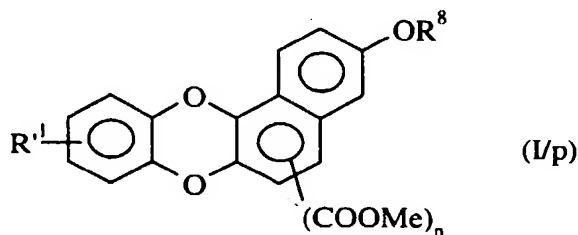
45 ou au composé de formule (XXI):



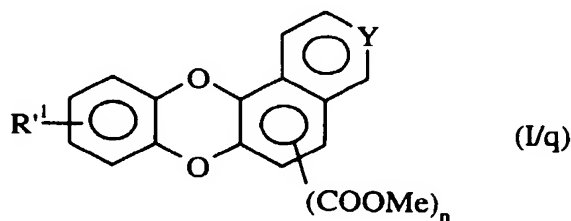
15 dans laquelle R¹, n et m sont tels que définis précédemment, qui est successivement soumis au déblocage de l'acétal en milieu acide, à la formation d'un éther silylé, à l'oxydation par la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone, et déblocage de l'éther silylé par un agent fluoré, pour conduire au composé de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I):



30 dans laquelle R¹ et n ont la même définition que précédemment, sur lequel on condense divers électrophiles R⁸-Halogène où R⁸ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, éventuellement substitué par un groupement aryle ou hétéroaryle, pour obtenir les composés de formule (I/p), cas particulier des composés de formule (I):



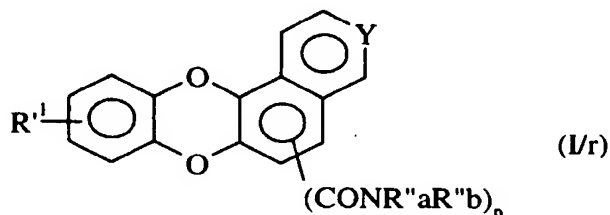
45 dans laquelle R¹, n et R⁸ sont tels que définis précédemment, les composés de formules (I/n), (I/o) et (I/p) formant l'ensemble des composés de formule (I/q), cas particulier des composés de formule (I):



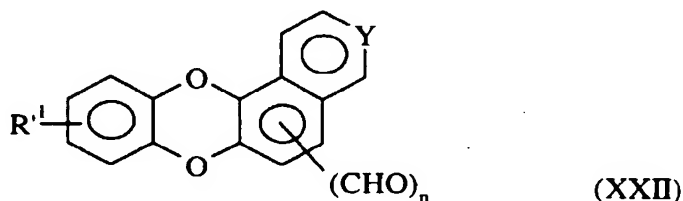
dans laquelle R¹ et n sont tels que définis précédemment et Y a la même définition que dans la formule (I), composé (I/q) sur lequel :

- * lorsque n vaut 1 ou 2, on condense les diamines de formule HNRᵃaRᵇ dans laquelle Rᵃa représente un groupement dialkyle (C₁-C₆) -linéaire ou ramifié- aminoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (chaque partie

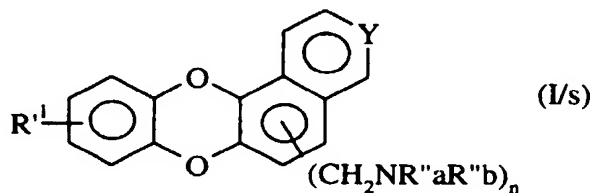
alkyle étant identique ou différente indépendamment l'une de l'autre) ou un groupement alkyle (C_1-C_6), linéaire ou ramifié, substitué par au moins un groupement hydroxy, et $R''b$ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié pour conduire aux composés de formule (I/r), cas particulier des composés de formule (I):



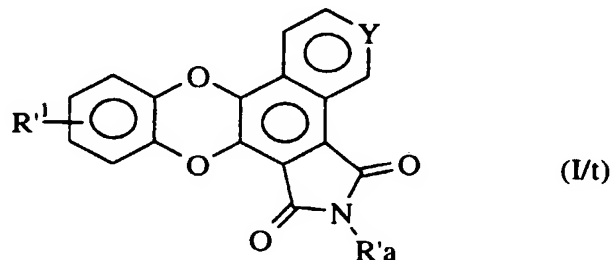
dans laquelle $R'1$, $R''a$, $R''b$, n et Y ont la même définition que précédemment,
 * ou, lorsque n vaut 1 ou 2, que l'on soumet à des conditions réductrices pour conduire à l'alcool correspondant qui subit une oxydation en aldéhyde en présence d'oxyde de manganèse pour conduire au composé de formule (XXII) :



dans laquelle $R'1$, Y et n sont tels que définis précédemment,
 qui est condensé, en présence de chlorure de zinc et de cyanoborohydrure de sodium, avec les diamines de formule $HNR''aR''b$ dans laquelle $R''a$ représente un groupement dialkyle (C_1-C_6) -linéaire ou ramifié- aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié ou un groupement alkyle (C_3-C_6) linéaire ou ramifié substitué par au moins un groupement hydroxy, et $R''b$ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié pour conduire aux composés de formule (I/s), cas particulier des composés de formule (I):



dans laquelle $R'1$, $R''a$, $R''b$, Y et n ont la même définition que précédemment,
 * ou lorsque n vaut 2 aux composés de formule (I/t), cas particulier des composés de formule (I):



dans laquelle R¹, R^a et Y ont la même définition que précédemment,

les composés (I/a-t) formant l'ensemble des composés de l'invention que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères optiques ou géométriques ou salifiés avec un acide ou une base pharmaceutiquement acceptable.

9. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 9 contenant au moins un principe actif, agent antitumoral selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, utiles dans le traitement des cancers.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande
EP 97 40 2654

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.CI.6)
A	WO 90 08142 A (TEXAS A & M UNIVERSITY) 26 juillet 1990 * revendications 1,12 * ---	1,9	C07D491/056 A61K31/435 C07D319/24 A61K31/335 C07D491/147
A	M. NASR ET AL.: "Synthesis of benzoxazino- and naphthoxazinoquinoline derivatives as possible antitumor agents" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES., vol. 63, no. 8, 1974, WASHINGTON US, pages 1314-1316, XP002035733 * page 1314, colonne 1, paragraphe 1 et page 1315, formule VI * -----	1,9	/(C07D491/056, 319:00, 221:00), (C07D491/056, 319:00, 209:00), (C07D491/147, 319:00, 221:00, 209:00)
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CI.6)
			C07D A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 11 février 1998	Examineur Alfaro Faus, I
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 03 82 (P04/C02)